ITEM 313 : SYNDROME MYELODYSPLASIQUE

Syndrome myélodysplasique = **hémopathie clonale** fréquente chez l'adulte > 60 ans
- Découverte devant un tableau d'anémie ou fortuitement devant une ou plusieurs cytopénies sanguines
- **Anomalie de production médullaire des cellules sanguines : quantitative** (anémie, thrombopénie, neutropénie) et **qualitative** (anomalies fonctionnelles des cellules sanguines)
- **Atteinte clonale acquise de la CSH médullaire** (portant notamment sur des gènes impliqués dans la régulation épigénétique et l'épissage) entrainant une **apoptose** excessive responsable d'un **défaut de production de cellules matures** → une ou plusieurs **cytopénies périphériques** (hématopoïèse inefficace par avortement intramédullaire)
- Incidence globale (4 cas/ 100 000hab/ an) augmente avec l'**âge** (70 cas/100 000 hab/an de 70 à 80 ans)
- Médiane d'âge au diagnostic : **65-70 ans**
- **Evolution prolongée** et **relativement indolente** dans 70% des cas : aggravation progressive des cytopénies
- **Evolution plus rapide** et **plus agressive** vers une **leucémie aiguë myéloïde** dans 30% des cas

Facteurs étiologiques

- **Primitive** dans **85%** des cas
- **Chimiothérapie** par **agents alkylants**, **analogue de purine, conditionnement d'autogreffe**, ou exceptionnellement **pipobroman** ou **azathioprine** : syndrome myélodysplasique **4 à 10 ans** après exposition, le plus souvent par anomalies cytogénétiques caractéristiques des chromosomes 5 et 7, souvent complexes
→ **Inhibiteurs de topoisomérase II** (**anthracycline, VP16**) : le plus souvent LAM non précédées d'une myélodysplasie
- **Toxique** : **benzène**, **tabagisme (hydrocarbures benzéniques)**
- **Irradiation ionisante** (exposition professionnelle aux radiations ionisantes, au benzène, à certains toxiques industriels et aux essais nucléaires effectués par la France de 1960 à 1995 = maladie professionnelle)
- Maladie hématologique acquise : **syndromes myéloprolifératifs**, **aplasie médullaire**, **hémoglobinurie paroxystique nocturne**
- Maladie constitutionnelle (1/3 des SMD de l'enfant) : **trisomie 21, anémie de Fanconi, neutropénie de Kostmann, neurofibromatose**

Classification OMS (2008)

Cytopénie réfractaire	- Simple (uni-lignée) : **anémie réfractaire, thrombopénie réfractaire** ou **neutropénie réfractaire** - **Dysplasie multi-lignée**
Anémie réfractaire sidéroblastique	**- Anémie** isolée**, sans blastes sanguins** ni **médullaires** **- Myélogramme : > 15% de sidéroblastes en couronne** à la coloration de Perls
Syndrome 5q	= 5% des syndrome myélodysplasiques : atteint surtout les femmes > 60 ans, de bon pronostic - **NFS** : **anémie** souvent macrocytaire et profonde, **thrombocytose** (jusqu'à 1000 G/L) - **Myélogramme** : aspect particulier avec mégacaryocytes géants et mono-lobés - **Caryotype** : délétion du bras long du chromosome 5 - Traitement spécifique par immunomodulateur : **lénalidomide** (hors AMM)
Anémie réfractaire avec excès de blastes	= 5% des syndromes myélodysplasiques : de bon pronostic - **Anémie** isolée ± **blastes sanguins** (< 20%) **- Myélogramme :** blastes médullaires **> 5%** (< 20%), avec ou sans sidéroblastes en couronne - **AREB 2** si : blastes médullaires > 10%, blastes sanguins > 5% et/ou présence de corps d'Auer
Leucémie myélo-monocytaire chronique	= **LMMC** : appartient au groupe des **syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs** - **Monocytose sanguine > 1 G/L** confirmée sur plusieurs NFS successifs - **Splénomégalie** possible, sans ADP - Parfois véritable **syndrome myéloprolifératif**

Diagnostic

SF		- **Syndrome anémique** (révélateur dans 80% des cas) : généralement d'installation progressive - **Syndrome hémorragique** par **thrombopénie**, avec ou sans **thrombopathie** - **Infection** liée à la neutropénie - **Maladie auto-immune** ~~(rare)~~ : **polychondrite atrophiante**, **vascularite systémique**, **polyarthrite séronégative**
SC		- Généralement normal (en dehors des signes d'insuffisance médullaire) - Pas de syndrome tumoral - **Splénomégalie** possible, notamment dans les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (LMMC)
PC	**NFS**	- **Anémie** quasi-constante : d'importance variable, (Hb < 100g/L dans 50% cas), normochrome, normocytaire ou macrocytaire, non régénérative - **Thrombopénie** : fréquente, modérée, rarement < 50 G/L mais un nombre normal ou augmenté de plaquettes n'exclut pas un SMD. Evoquer une thrombopathie associée si thrombopénie modérée + saignements. - **Neutropénie** < 1,5 G/L (50%) : habituellement modérée - **Monocytose** > 1 G/L : évoquer une **leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)** - **Frottis** : . PNN dégranulés hyposegmentés, plaquettes géantes, hypogranuleuses . **Blaste** présent dans 25% des cas : généralement < 5%

<table>
<tr><td rowspan="6">Diagnostic</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">Myélo-gramme</td><td>➞ Indispensable au diagnostic et au pronostic</td><td></td></tr>
<tr><td>Anomalie morpho-logique (75% des cas)</td><td>- Cellularité normale ou augmentée, contrastant avec la cytopénie
- Dysérythropoïèse : anomalies nucléaires diverses, cytoplasmes mal hémoglobinés
- Dysgranulopoïèse: cytoplasme pauvre en granulations, PNN mature mal segmenté
- Dysmégacaryopoïèse : taille réduite, petit noyau
- Augmentation du nombre de blastes dans ¼ des cas, de 5 à 19% (LAM si ≥ 20%)
- Coloration de Pearls (fer intramitochondrial : permet de voir le fer non lié à l'hémoglobine) : sidéroblastes en « couronne » caractéristique de l'anémie réfractaire sidéroblastique si plus de 15% de sidéroblastes
- Corps d'Auer</td></tr>
<tr><td rowspan="3">PC</td><td>Myélo-gramme</td><td>Examen cyto-génétique</td><td>- Caryotype : anormal dans 50% des cas de syndromes myélodysplasiques primitifs, et 80% des secondaires : délétion surtout, translocation équilibrée, touchant principalement les chromosomes 5, 7 et 8 (del(5q), monosomie 7, trisomie 8…)</td></tr>
<tr><td>BOM</td><td colspan="2">➞ Indispensable seulement en cas de moelle pauvre au myélogramme (15% des cas) ou de suspicion de myélofibrose (diagnostic différentiel)
- Réalisé après bilan de coagulation, nombre de plaquettes, et TOP si doute compte tenu de la thrombopathie fréquente qui majore le risque hémorragique</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Dosage de vitamine B12 et folates sériques, évaluation de la fonction rénale, bilan thyroïdien systématiques : diagnostic différentiel
- Dosage de la ferritine plasmatique : systématique en cas de support transfusionnel
- Dosage de l'EPO sérique : systématique en cas d'indication d'EPO recombinante
- Recherche de mutations génétiques acquises : notamment sur les gènes de régulation épigénétique (TET2, ASXL1), l'épissage de l'ARNm (SF3B1) et les gènes RAS et TP53 ; ces mutations sont retrouvées dans 80% des cas de SMD mais aucune n'est spécifique de cette maladie
- Cytométrie de flux : recherche d'anomalie des Ag de surface des cellules médullaires</td></tr>
<tr><td>DD</td><td colspan="3">➞ Aucun signe n'est pathognomonique d'un syndrome myélodysplasique
Insuffisance médullaire quantitative : aplasie ou hypoplasie médullaire (de toute origine)
Insuffisance médullaire qualitative (cytopénie avec moelle de richesse normale ou augmentée) :
- Carence en vitamine B12 ou en folates
- Médicamenteuse (isionazide, chimiothérapie…), exposition à des toxiques (plomb, cuivre)
- Hépatopathie, alcoolisme chronique, hypothyroïdie, insuffisance rénale
- Infection virale : VIH, parvovirus B19
- Maladie inflammatoire chronique
- Infiltration médullaire par des cellules leucémiques, lymphomateuses ou de tumeur solide métastasée
- Myélofibrose
Sidéroblastes en couronne au myélogramme : saturnisme, anémie sidéroblastique congénitale</td></tr>
<tr><td>Evolution</td><td colspan="4">- Survie variable, de quelques mois à plusieurs années (patients souvent âgés) : décès par aggravation progressive des cytopénies, acutisation en LAM (30% des cas), complication de la surcharge ferrique post-transfusionnelle…
➞ Dans les formes à faible risque, la moitié des patients décèdent d'autres maladies</td></tr>
<tr><td></td><td>Score IPSS</td><td colspan="3">- Critères :
. Anomalie cytogénétique: bon (normal, 5q-, Y-, del(20q)), mauvais (≥ 3 anomalies, anomalie 7)
. Pourcentage de blastes médullaires : bon < 5%, intermédiaire = 5-10%, élevé > 10%
. Nombre de cytopénies : Hb < 10, plaquettes < 100 G/L, neutropénie < 1,5 G/L
➞ 5 groupes de risques : favorable, intermédiaire 1, intermédiaire 2, élevé et très élevé
- Autres facteurs pronostiques : dépendance transfusionnelle, existence d'une myélofibrose, mutations géniques (ASXL1, RAS, TP53), présence d'une surcharge en fer</td></tr>
<tr><td rowspan="4">TTT</td><td colspan="4">- Patient à faible risque (IPSS faible ou intermédiaire 1) : correction des cytopénies
- Patient à haut risque (IPPS intermédiaire 2, élevé ou très élevé) : traitement suspensif
<u>Les critères de réponse utilisent</u> :
- Notion de rémission complète ou partielle
- Notion d'amélioration hématologique : c'est à dire la correction des cytopénies
- Notion d'amélioration de la qualité de vie</td></tr>
<tr><td rowspan="3">TTT des cytopénies</td><td>Anémie</td><td colspan="2">Qualité de vie est très corrélée au degré d'anémie dans les SMD, surtout chez les sujets âgés et cette anémie doit être corrigée du mieux possible
EPO recombinante ou dérivé (darbépoïétine) à forte dose si taux d'EPO sérique < 500 : correction de l'anémie dans 50% des cas, avec une durée médiane de 2 ans
- Lénalidomide en cas de syndrome 5q : correction de l'anémie dans 2/3 des cas
- Transfusions itératives en 2nd intention = maintien d'une Hb > 10 à 11 g/dl : risque d'hémochromatose post-transfusionnelle au long cours, prévenue par un agent chélateur du fer en cas de ferritinémie > 1000 à 2000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Thrombopénie</td><td colspan="2">- Transfusion de concentré plaquettaire seulement en cas d'hémorragie ou de geste chirurgical à risque
- Facteurs de croissance plaquettaire (thrombopoïétine-like) : en développement</td></tr>
</table>

TTT		Neutropénie	- **Facteurs de croissance granulocytaire (G-CSG)** : peu efficace - En cas d'infection : **antibiothérapie** large spectre, couvrant en 1ère intention les BGN
	TTT suspensif	**Agent hypométhylant**	= Réduit l'hyperméthylation inactivant de nombreux gènes - **Azacytidine** (SC, 7 jours/mois) : 60% de réponse, sur une durée moyenne de 15 mois - **Décitabine** plus rarement
		Chimiothérapie	= **Anthracycline** + **cytosine arabinoside** - **De moins en moins utilisée** : réservée aux sujets jeunes, avec un caryotype normal - Donne des résultats inférieurs à ceux observés dans les LAM primitives en terme de rémission complète et de survie
		Greffe de moelle allogénique	= Seul traitement potentiellement curatif, rarement réalisable - Patient < 70 ans à haut risque, avec un donneur HLA-compatible familial ou non = **10-15% des SMD** - Après **conditionnement myélo-ablatif**, ou **conditionnement atténué** chez le sujet âgé

CLASSIFICATION OMS 2016		Sanguin					Médullaire	
		Hb	Plaquettes	PNN	Blastes	Monocytes	Blastes	Sidéroblastes en couronne
Cytopénie réfractaire avec dysplasie uni-lignée		**1 seule lignée atteinte**			< 1%	< 1 G/L	< 5%	< 15%
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne		↘	N	N	< 1%	< 1 G/L	< 5%	**> 15%**
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée		**Plusieurs lignées atteintes**			< 1%	< 1 G/L	< 5%	Variable
Anémie réfractaire avec excès de blaste	**AREB1**	↘	N	N	**1 à 5%**	< 1G/L	**5 à 10%**	Variable
	AREB2				**5 à 20%**	< 1 G/L	**10 à 20%**	Variable
Syndrome 5q		↘	**N ou ↗**	N	< 1%	< 1G/L	< 5%	< 15%
Leucémie myélomonocytaire chronique		Variable	Variable	Variable	< 5%	**> 1 G/L**	< 20%	Variable